



ESPAÑA

19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 36 37 38 39 40 41 42 43 44 45 46 47 48 49 50 51 52 53 54 55 56 57 58 59 60 61 62 63 64 65 66 67 68 69 70 71 72 73 74 75 76 77 78 79 80 81 82 83 84 85 86 87 88 89 90 91 92 93 94 95 96 97 98 99 100

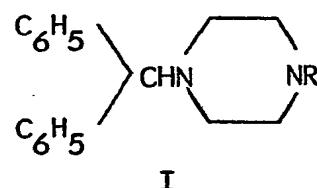
19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71	72	73	74	75	76	77	78	79	80	81	82	83	84	85	86	87	88	89	90	91	92	93	94	95	96	97	98	99	100
NUMERO										A3																																																																							
504202																																																																																	
FECHA DE PRESENTACION																																																																																	

8304135

PATENTE DE INTRODUCCION

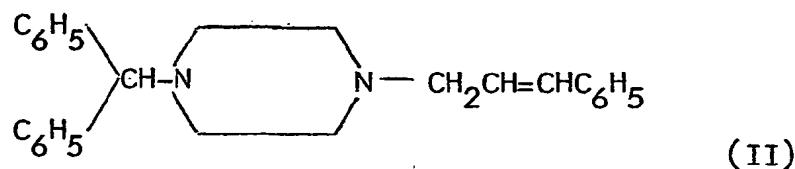
(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL
(54) TITULO DE LA INVENCION	
"PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE BENZHIDRILPIPERAZINAS"	
(58) PATENTE EXTRANJERA U OTRA FUENTE DE INFORMACION Patente Búlgara nº 17385, solicitada 0-11-71, a favor de S.Zikolova, K.Ninov y P.Manolov.	
(71) SOLICITANTE (S) FERRER INTERNACIONAL, S.A.	
DOMICILIO DEL SOLICITANTE Gran Vía Carlos III, 94 - BARCELONA.-	
(72) INVENTOR (ES)	
(73) TITULAR (ES)	
(74) REPRESENTANTE PASCUAL CIVANTO CANTO 218-6	

La presente invención consiste en la obtención de benzhidril piperazinas de fórmula general I:



10 donde R puede comprender un radical alquil de 2 hasta 8 átomos de carbono, un radical alquenil de 3 ó 4 átomos de carbono, un radical fenilalquil o un radical difenilalquil de longitud de cadena de 2 ó 3 átomos de carbono, además de restos fenoxietil, naftilmetil, fenilacetil, difenilacetil, difenilpropionil, naftilacetil, ciclohexil, ciclopentil, dietilaminoethyl, piperidinoethyl o morfolinoethyl, incluyendo diferentes sales con ácidos orgánicos o inorgánicos farmacológicamente aceptables.

15 Los nuevos compuestos obtenidos pueden mostrar ciertas analogías con las del preparado belga que se denomina Cinarizina.

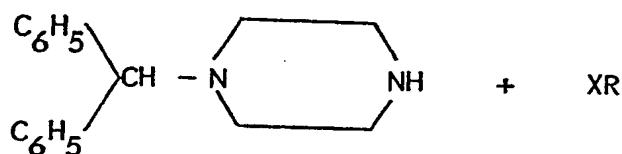


Cinarizina

en lo que respecta a la parte que contiene benzhidrilpiperazina.

Los compuestos de fórmula general I pueden obtenerse de dos formas diferentes:

5 a) Haciendo reaccionar la benzhidrilpiperazina (III) con el halógenuroXR (IV) donde X es cloro, bromo o yodo y R tiene igual significado que en I:



10 X = Cl, Br, I III IV

b) Haciendo reaccionar la piperazina sustituida (V) con el halogenuro de benzhidrilo (VI):



15 X = Cl, Br, I V VI

20 Estas reacciones se efectuan en un medio constituido por un disolvente adecuado, tal como benceno, tolueno, xileno, metanol, etanol o agua a temperatura ambiente, o mejor a reflujo, reduciendo de este modo la duración del procedimiento de obtención

de I a unas 6 horas aproximadamente.

Como agentes de condensación se utilizan bases minerales u orgánicas adecuadas, como por ejemplo, el NaHCO₃, CO₃Na₂, piridina, trietilamina, etc.

25 Las bases I así obtenidas por tratamiento con los ácidos co-

rrespondientes dan las sales deseadas.

Dos de los compuestos: el N^1 -benzhidril- N^4 -alilpiperazina (Compuesto nº 7 de la tabla adjunta) y el N^1 -benzhidril- N^4 -naf-tilacetilpiperazina (Compuesto nº 22 de la tabla adjunta) se han 5 sometido a estudios farmacológicos, examinando las influencias que puedan ejercer sobre el sistema cardíaco, sobre el sistema nervioso vegetativo y sobre la musculatura lisa.

También se ha estudiado el límite de toxicidad que pudieran tener los productos. Los resultados de dichos estudios demuestran que estos compuestos son fisiológicamente activos. Es especialmente importante señalar el efecto vasodilatador que ejerce el compuesto nº 7 sobre las venas y sobre las coronarias, aumentando la actividad de estas últimas, como demostraron los experimentos llevados a cabo "in vitro". El efecto de aumento de la actividad coronaria en corazón aislado alcanzó un máximo del 160%. El control efectuado con propilamina mostró un 108% y el control efectuado con cinarizina un 104%. Consecuentemente, podemos llegar a la conclusión de que el compuesto nº 7 es aproximadamente un 50% más eficaz que la propilamina o la cinarizina para los fines mencionados. 10 15 20

Ambos compuestos con conocidos por sus efectos espasmolíticos, siendo el efecto espasmolítico del compuesto nº 7 casi idéntico al efecto de la papaverina. En relación con el sistema nervioso vegetativo, estas substancias no son tan especialmente activas mostrando tan solo un efecto hipotensivo de corta duración. 25

El compuesto nº 7 tiene una DL_{50} media de aproximadamente 100 mg/kg y está calculado por Korber. Su reabsorción es buena. El índice de reabsorción del preparado es alrededor de dos, siendo su propiedad terapéutica de esta manera satisfactoria.

5 En base a estos estudios farmacológicos llevados a cabo se puede llegar a la conclusión de que estas substancias son biológicamente activas y que otros estudios más detallados de sus propiedades pueden contribuir a obtener una nueva serie de substancias terapéuticas.

10 Los compuestos de fórmula general I son nuevos no figurando en la literatura especializada. La importancia y las características de R se pueden considerar en la tabla adjunta.

Hecha la descripción del invento se describen a continuación dos ejemplos prácticos, no limitativos, referidos al posible camino para su obtención, según las líneas del procedimiento preconizado, industrializable, empleando cantidades mayores a las expuestas.

EJEMPLO 1: N^1 -etil- N^4 -benzhidrilpiperazina

20 Se disuelven 5,04 g (0,02 m) de N-monobenzhidrilpiperazina en 50 ml de benceno, en presencia de 2 g (0,024 m) de CO_3NaH . Esta mezcla se calienta en un baño de agua durante 30 minutos y luego se le agrega 3,1 g (0,02 m) de yoduro de etilo disuelto en 50 ml de benceno. La nueva mezcla se calienta durante cuatro horas. Se filtra y se enfria. Del filtrado por acidificación con 25 ácido clorhídrico se obtiene el clorhidrato y si se utiliza el

ácido pírico, se obtiene el pícrato correspondiente.

Clorhidrato, p.f. 251-3º (d). Resultado calculado en % :

C 64,55; H 7,37; N 7,98; Cl 20,12. Encontrado: C 64,70; H 7,50; N 7,77; Cl 20,11.

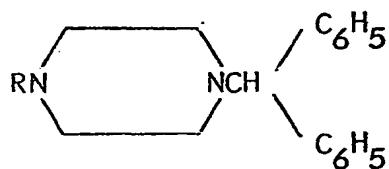
Pícrato, p.f. 232-3º (d). Resultado calculado en %: C 50,42;

5 H 4,07; N 15,12. Encontrado: C 50,69; H 3,86; N 15,45.

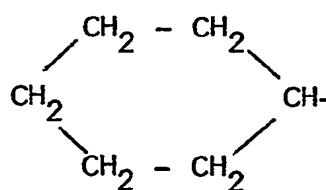
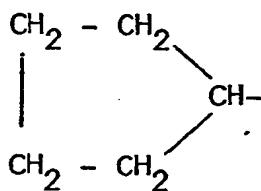
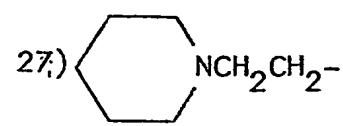
EJEMPLO 2: N¹-(beta-fenil)etil-N⁴-benzhidrilpiperazina

Se disuelven 4 g (0,021 m) de mono-N-(beta-fenil)-etilpiperazina en 80 ml de benceno, en presencia de 4 g (0,036 m) de carbonato sódico. La mezcla se calienta durante aproximadamente 30 minutos y luego se añade una solución de 4 g (0,021 m) de cloruro de benzhidrilo en 20 ml de benceno. La nueva mezcla así obtenida se calienta durante 5 horas. El sedimento que queda después del enfriamiento y de la filtración se seca sobre sulfato sódico y el benceno se elimina por destilación. Parte de este sedimento se disuelve en etanol mezclándolo luego con una disolución etérica de ácido oxálico. Por cristalización se obtiene el oxalato correspondiente de p.f. 184-186º. Contenido calculado: C 64,93%; H 5,97%; N 5,22%. Encontrado: C 64,58%; H 6,30%; N 4,99%.

Por medio del método descrito se pueden obtener los compuestos relacionados en la tabla siguiente:



	R	sal o base	p.f.
	1) CH_3CH_2-	Clorhidrato	251-3° (d)
		Picrato	232-3° (d)
5	2) $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$	Clorhidrato	237-40°
		Oxalato	128-30°(d)
		Tartrato	200-203°(d)
10	3) $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$	Oxalato	105-8° (d)
		Picrato	218-21°(d)
		Tartrato	198-200°(d)
15	4) $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$	Oxalato	124-6° (d)
		Picrato	225-7° (d)
		Tartrato	207-7° (d)
20	5) $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$	Oxalato	140-2° (d)
		Tartrato	202-4° (d)
25	6) $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$	Oxalato	180-3° (d)
		Tartrato	205-8° (d)
	7) $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2-$	Clorhidrato	226-8°
	8) $\text{CH}_3\text{CH}=\text{CH. CH}_2-$	Oxalato	179-81° (d)
		Picrato	210-12° (d)
	9) $\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}_2\text{CH}_2-$	Oxalato	184-6° (d)
	10) $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$	Oxalato	198-9° (d)
		Picrato	213-5° (d)
	11) $(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{CHCH}_2-$	Oxalato	195-7° (d)
	12) $(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{CHCH}_2\text{CH}_2-$	Oxalato	230-33°(d)
		Picrato	288-90°(d)

	13) $\alpha\text{-C}_{10}\text{H}_7\text{CH}_2-$	Oxalato	200-01°(d)
	14) $\alpha\text{-C}_{10}\text{H}_7\text{CH}_2\text{CH}_2-$	Oxalato	192-4° (d)
	15) $\text{C}_6\text{H}_5\text{O-CH}_2\text{CH}_2-$	Oxalato	158-60°(d)
	16) $\text{C}_6\text{H}_5\text{CO-}$	Oxalato	140-42°
5		Tartrato	145-7°
	17) $\text{p-ClC}_6\text{H}_4\text{CO-}$	Clorhidrato	237-40°
		Citrato	150-3° (d)
	18) $3,4,5-(\text{CH}_3\text{O})_3\text{C}_6\text{H}_2\text{CO-}$	Base	149-50°
	19) $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CO-}$	Base	141-3°
10	20) $(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{CHCO}$	Picrato	188-90°(d)
	21) $(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{CHCH}_2\text{CO-}$	Base	113-5°
		Clorhidrato	128-30°
	22) $\alpha\text{-C}_{10}\text{H}_7\text{CH}_2\text{CO-}$	Base	166-70°
		Clorhidrato	257-9°
15	23) 	Oxalato	193-5° (d)
		Tartrato	160-2°
		Citrato	134-6° (d)
	24) 	Oxalato	186-8° (d)
		Tartrato	180-82°(d)
20		Citrato	100-02°(d)
	25) $(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{NCH}_2\text{CH}_2-$	Oxalato	167-9° (d)
	26) $(\text{CH}_3)_2\text{NCH}_2\text{CH}_2-$	Oxalato	154-6° (d)
		Tartrato	174-6° (d)
25	27) 	Oxalato	132-5° (d)
		Tartrato	158-61°(d)



Oxalato

160-2º (d)

Tartrato

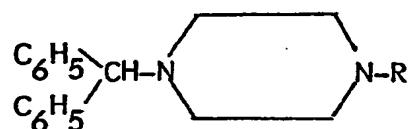
160-3º (d)

5 Descrita la esencialidad de la invención de modo suficiente como para poder ser llevada a la práctica por técnico en la materia se recaba hacer extensivo el privilegio que se solicita a las variaciones de detalle que no alteren a la esencia de la invención resumida en sus detalles de novedad en las siguientes reivindicaciones que extractan, resumen y complementan a la memoria que antecede.

REIVINDICACIONES

1a) - Procedimiento de obtención de benzhidrilpiperazinas de fórmula general I:

5

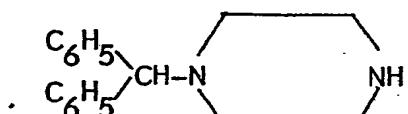


I

10

donde R consiste en un radical alquil de 2 a 8 átomos de carbono, un radical alquenil de 3 ó 4 átomos de carbono, un radical fenilaquil o un radical difenilaquil de longitud de cadena de 2 ó 3 átomos de carbono, además de restos fenoxietil, naftilmetil, naftiletil, benzoil, p-clorobenzoil, trimetoxibenzoil, fenilacetil, difenilacetil, difenilpropionil, naftilacetil, ciclohexil, ciclopentil, dietilaminoetil, dimetilaminoetil, piperidinoetil, o morfolinoetil, incluyendo sales con ácidos orgánicos o inorgánicos fisiológicamente aceptables, caracterizado por hacer reaccionar la benzhidrilpiperazina de fórmula III:

20



III

con el halogenuro de fórmula general IV:

XR

25

IV

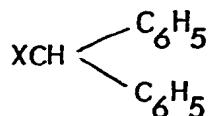
donde X es cloro, bromo o yodo y R tiene igual significado que en I.

2º) - Procedimiento de obtención de benzhidrilpiperazinas de fórmula general I, según la Reivindicación 1º, caracterizado por hacer reaccionar la piperazina de fórmula general V:



V

10 donde R tiene igual significado que en I, con el halogenuro de fórmula general VI:



VI

15 donde X tiene igual significado que en IV.

3º) - Procedimiento de obtención de benzhidrilpiperazinas - según las reivindicaciones anteriores, caracterizado por efectuar las reacciones en un disolvente adecuado, tal como benceno, tolueno, xileno, metanol, etanol o agua y en presencia de un álcali, convirtiéndose después las bases así obtenidas a sus sales con ácidos orgánicos o inorgánicos farmacéuticamente aceptables, según los procedimientos usuales de la Química Orgánica.

4º) - PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE BENZHIDRILPIPERAZINAS.

25

Todo ello tal y como ha quedado descrito y reivindicado en la presente memoria que consta de once hojas mecanografiadas y foliadas por una sola de sus caras.

Barcelona, 6 JUL. 1981

PASCUAL CIVANTO

P. P.

Firmado: Jaime Juncoa Miró